

## АККОРДИН (ACCORDIN) ИНСТРУКЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ

### СОСТАВ

*действующее вещество:* 3 (2,2,2-триметилгидразиний) пропионата дигидрат (мельдоний)

1 мл 3 (2,2,2-триметилгидразиний) пропионата дигидрата 100 мг.

*вспомогательные вещества:* вода для инъекций.

### ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Раствор для инъекций.

### ОСНОВНЫЕ ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА:

прозрачная бесцветная жидкость.

### ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ ГРУППА

**Другие кардиологические препараты.** Код АТХ С01Е В22.

### ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

*Фармакологические.*

Мельдоний является предшественником карнитина, структурным аналогом гамма-бутиробетаина (ГББ), у которого один атом углерода замещен на атом азота. Его действие на организм можно объяснить двояко.

#### 1. Влияние на биосинтез карнитина.

Мельдоний, обратимо ингибируя гамма-бутиробетаингидроксилазу, снижает биосинтез карнитина и поэтому препятствует транспортировке длинноцепочечных жирных кислот через оболочки клеток, таким образом препятствуя накоплению в клетках сильного детергента - активированных форм неокисленных жирных кислот. Таким образом, предупреждается повреждение клеточных мембран.

При уменьшении концентрации карнитина в условиях ишемии задерживается бета-оксидация жирных кислот и оптимизируется потребление кислорода в клетках, стимулируется окисления глюкозы и восстанавливается транспортировка АТФ от мест его биосинтеза (митохондрии) к местам потребления (цитозоль). По сути, клетки обеспечиваются питательными веществами и кислородом, а также оптимизируется потребление этих веществ.

Поэтому, при увеличении биосинтеза предшественника карнитина, то есть ГББ, активизируется NO-синтаза, в результате чего улучшаются реологические свойства крови и уменьшается периферическое сопротивление сосудов.

При уменьшении концентрации мельдонию биосинтез карнитина снова усиливается и в клетках постепенно увеличивается количество жирных кислот.

Считается, что основой эффективности действия мельдонию является повышение толерантности к клеточной нагрузке (при изменении количества жирных кислот).

#### 2. Функция медиатора в гипотетической ГББ-эргическую системе.

Выдвинута гипотеза о том, что в организме существует система передачи нейрональных сигналов - ГББ-эргическую система, которая обеспечивает передачу нервного импульса между клетками. Медиатором этой системы является последний предшественник карнитина - ГББ-эфир. В результате действия ГББ-эстеразы медиатор отдает клетке электрон, таким образом перенося электрический импульс, превращается в ГББ. Далее гидролизованная форма ГББ активно транспортируется в печень, почки и яичники, где превращается в карнитин. В соматических клетках в ответ на раздражение снова синтезируются новые молекулы ГББ, обеспечивая распространение сигнала.

При уменьшении концентрации карнитина стимулируется синтез ГББ, в результате чего увеличивается концентрация эфира ГББ.

Мельдоний, как отмечено ранее, является структурным аналогом ГББ и может выполнять функции «медиатора». В противоположность этому, ГББ-гидроксилазы «не узнают» мельдоний, поэтому концентрация карнитина не увеличивается, а уменьшается. Таким образом, мельдоний, заменяя «медиатор» и способствуя приросту концентрации ГББ, приводит к развитию соответствующей реакции организма. В результате растет общая метаболическая активность также в других системах, например в центральной нервной системе (ЦНС).

Влияние на сердечно-сосудистую систему.

В исследованиях на животных установлено, что мельдоний положительно влияет на сократительную активность миокарда, ему присуща миокардиопротекторная действие (в т.ч. против катехоламинов и алкоголя), он способен предупредить нарушения ритма сердца, уменьшить зону инфаркта миокарда.

Ишемическая болезнь сердца (стабильная стенокардия нагрузки).

Анализ клинических данных о курсовом применении мельдония при лечении стабильной стенокардии нагрузки показал, что препарат уменьшает частоту и интенсивность приступов стенокардии, а также количество глицерилтринитрату, что применяется. Препарат оказывает выраженное антиаритмическое действие у больных с ишемической болезнью сердца (ИБС) и желудочковыми экстрасистолами, меньше действие наблюдается у пациентов с суправентрикулярными экстрасистолами.

Особенно важна способность препарата уменьшать потребление кислорода в состоянии покоя, считается эффективным критерием антиангинальной терапии ИБС.

Мельдоний благоприятно влияет на атеросклеротические процессы в коронарных и периферических сосудах, уменьшая общий уровень холестерина в сыворотке крови и индекс атерогенности.

Хроническая сердечная недостаточность.

Установлено, что применение мельдония улучшает инотропную функцию миокарда и повышает толерантность к физической нагрузке, улучшает качество жизни пациентов, не вызывая тяжелых побочных эффектов.

В случае тяжелой сердечной недостаточности мельдоний необходимо применять в сочетании с другими традиционными средствами терапии сердечной недостаточности.

Влияние на ЦНС.

Установлено антигипоксическое действие мельдония и воздействие на мозговое кровообращение. Препарат оптимизирует перераспределение объема мозгового кровообращения в пользу ишемических очагов, повышает прочность нейронов в условиях гипоксии.

Препарат присуща стимулирующее действие на ЦНС: повышение двигательной активности и физической выносливости, стимуляция поведенческих реакций, а также антистрессовое действие - стимуляция симпатoadреналовой системы, накопления катехоламинов в головном мозге и надпочечниках, защита внутренних органов от изменений, вызванных стрессом.

Эффективность при неврологических заболеваниях.

Доказано, что мельдоний является эффективным средством в комплексной терапии острых и хронических нарушений мозгового кровообращения (ишемический инсульт, хроническая недостаточность мозгового кровообращения). Мельдоний нормализует тонус и сопротивляемость капилляров и артериол головного мозга, восстанавливает их реактивность.

Изучено влияние мельдония на процесс реабилитации пациентов с нарушениями неврологического характера (после перенесенных заболеваний кровеносных сосудов головного мозга, операций на головном мозге, травм, перенесенного клещевого энцефалита).

Результаты проверки терапевтической активности мельдония свидетельствуют о его дозозависимое положительное воздействие на физическую выносливость и восстановление функциональной независимости в период выздоровления.

При анализе изменений отдельных и суммарных интеллектуальных функций после применения препарата установлено положительное действие на восстанавливаемый процесс интеллектуальных функций в период выздоровления.

Установлено, что мельдоний улучшает реконвалесцентного качество жизни (главным образом за счет обновления физической функции организма), к тому же он устраняет психологические нарушения.

Мельдоний положительно влияет на функцию нервной системы по уменьшению нарушений у пациентов с неврологическим дефицитом в период выздоровления.

Улучшается общее неврологическое состояние пациентов (уменьшение повреждения нервов головного мозга и патологии рефлексов, регрессия парезы, улучшения координации движений и вегетативных функций).

*Фармакокинетика.*

Фармакокинетика изучали у здоровых добровольцев при применении мельдония внутривенно и перорально.

всасывания

Биодоступность составляет 100%. Максимальная концентрация в плазме крови ( $C_{max}$ ) достигается сразу же после введения. После введения многократных доз  $C_{max}$  достигает  $25,5 \pm 3,63$  мкг / мл.

При внутривенном введении площадь под кривой «концентрация-время» (AUC) после разового и повторного введения доз мельдонию отличается, что свидетельствует о возможном накопления мельдонию в плазме крови.

распределение

Мельдоний с кровотока быстро распределяется в тканях с высокой сердечной аффинностью. Мельдоний и его метаболиты частично проходят через плацентарный барьер. В исследованиях на животных установлено, что мельдоний проникает в грудное молоко.

Метаболизм

В исследованиях метаболизма на экспериментальных животных установлено, что мельдоний главным образом метаболизируется в печени.

вывод

В выводе мельдонию и его метаболитов из организма имеет значение почечная экскреция. После однократного применения препарата в дозе 250 мг, 500 мг и 1000 мг полупериод раннего вывода мельдонию составляет 5,56-6,55 часа, конечный период выведения составляет 15,34 часа.

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

Пациентам пожилого возраста с нарушениями функции печени и почек, в которых повышается биодоступность, необходимо уменьшить дозу мельдонию.

Нарушение функции почек

Пациентам с нарушениями функции почек, в которых повышается биодоступность, необходимо уменьшить дозу мельдонию. Существует взаимодействие почечной реабсорбции мельдонию или его метаболитов (например, 3-гидроксимельдонию) и карнитина, в результате которой увеличивается почечный клиренс карнитина. Отсутствует прямое воздействие мельдонию, ГББ и комбинации мельдонию / ГББ на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему.

Нарушение функции печени

Изменения функции печени у людей после применения больших доз препарата (400-800 мг) не наблюдалось. Нельзя исключить возможную инфильтрацию жиров в клетки печени.

дети

Нет данных о безопасности и эффективности применения мельдонию детям в возрасте до 18 лет, поэтому применение препарата этой категории пациентов противопоказано.

## ПОКАЗАНИЯ

В комплексной терапии заболеваний:

заболевания сердца и сосудистой системы: стабильная стенокардия нагрузки, хроническая сердечная недостаточность (NYHA I-II и функциональный класс),

кардиомиопатия, функциональные нарушения деятельности сердца и сосудистой системы;

острые и хронические ишемические нарушения мозгового кровообращения

снижена работоспособность, физическое и психоэмоциональное перенапряжение;

в период выздоровления после цереброваскулярных нарушений, травм головы и энцефалита.

## **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ**

Повышенная чувствительность к мeldonium и / или любой из вспомогательных веществ препарата

повышение внутричерепного давления (при нарушении венозного оттока, внутричерепных опухлях)

тяжелая печеночная и / или почечная недостаточность (нет достаточных данных о безопасности применения).

## **ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ И ДРУГИЕ ВИДЫ ВЗАИМОДЕЙСТВИЙ**

Мельдоний можно применять вместе с нитратами пролонгированного действия и другими антиангинальными средствами (стабильная стенокардия нагрузки), сердечных гликозидов и диуретическими препаратами (сердечная недостаточность). Также его можно комбинировать с антикоагулянтами, антиагрегантами, антиаритмическими средствами и другими препаратами, улучшающие микроциркуляцию.

Мельдоний может усиливать действие препаратов, содержащих глицерилтринитрат, нифедипин, бета-адреноблокаторы и другие гипотензивные средства и периферические вазодилататоры.

В результате одновременного применения препаратов железа и мeldonium у пациентов с анемией, вызванной дефицитом железа, улучшалось состав жирных кислот в эритроцитах.

При применении мeldonium в сочетании с Оротовая кислотой для устранения повреждений, вызванных ишемией / реперфузией, наблюдается дополнительный фармакологический эффект.

Мельдоний помогает устранить патологические изменения сердца, вызванные азидотимидином (АЗТ), и опосредованно влияет на реакции окислительного стресса, вызванные АЗТ, которые приводят к дисфункции митохондрий. Применение мeldonium в сочетании с АЗТ или другими препаратами для лечения синдрома приобретенного иммунодефицита (СПИДа) имеет положительное влияние при лечении СПИДа.

В тесте потери рефлекса равновесия, вызванного этанолом, мeldonium уменьшал продолжительность сна. Во время судорог, вызванных пентилентетразолом, установлено выраженное противосудорожное действие мeldonium. Также, при применении перед терапией мeldonium альфа 2 -адреноблокатора йохимбина в дозе 2 мг / кг и ингибитора синтазы оксида азота (СОА) N- (G) -нитро-L-аргинина в дозе 10 мг / кг полностью блокируется противосудорожное действие мeldonium.

Передозировка мельдонию может усилить кардиотоксичность, вызванную циклофосфамидом.

Дефицит карнитина, который образуется при применении мельдонию, может усилить кардиотоксичность, вызванную ифосфамидом.

Мельдоний оказывает защитное действие в случае кардиотоксичности, вызванной индинавиром, и нейротоксическое действие, вызванное эфавирензом.

Не применять вместе с другими препаратами, содержащими мельдоний, поскольку может увеличиться риск возникновения побочных реакций.

## **ОСОБЕННОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ**

Пациентам с нарушениями функции печени и /или почек легкой или средней степени тяжести в анамнезе при применении препарата необходимо соблюдать осторожность (следует проводить контроль функции печени и / или почек). Мельдоний не является препаратом первого ряда при остром коронарном синдроме.

## **ПРИМЕНЕНИЕ В ПЕРИОД БЕРЕМЕННОСТИ ИЛИ КОРМЛЕНИЯ ГРУДЬЮ**

*Беременность.*

Потенциальный риск для людей неизвестен, поэтому мельдоний в период беременности противопоказан.

*Период кормления грудью.*

Доступные данные на животных свидетельствуют о проникновении мельдонию в молоко матери. Неизвестно, проникает мельдоний в грудное молоко. Нельзя исключить риск для новорожденных / младенцев, поэтому в период кормления грудью мельдоний противопоказан.

## **СПОСОБНОСТЬ ВЛИЯТЬ НА СКОРОСТЬ РЕАКЦИИ ПРИ УПРАВЛЕНИИ АВТОТРАНСПОРТОМ ИЛИ ДРУГИМИ МЕХАНИЗМАМИ**

Исследований для оценки влияния на способность управлять транспортом и обслуживать механизмы не проводили.

## **СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ**

В. Применение препарата не предусматривает специального приготовления перед введением.

В связи с возможным стимулирующим эффектом препарат рекомендуется применять в первой половине дня.

взрослые

Доза составляет 500-1000 мг (5-10 мл) в вену, ее вводят за один раз или делят на два приема. Продолжительность лечения обычно составляет 10-14 дней, после чего лечение продолжают пероральной лекарственной формой.

Продолжительность курса лечения составляет 4-6 недель. Курс лечения можно повторить 2-3 раза в год.

Пациенты пожилого возраста

Пациентам пожилого возраста с нарушениями функции печени и / или почек возможно уменьшение дозы мельдонию.

Пациенты с нарушениями функции почек

Поскольку препарат выводится организмом почками, пациентам с нарушениями функции почек легкой и средней степени тяжести следует применять меньшую дозу мельдонию.

Пациенты с нарушениями функции печени

Пациентам с нарушениями функции печени легкой и средней степени тяжести следует применять меньшую дозу мельдонию.

## ДЕТИ

Отсутствуют данные о безопасности и эффективности применения мельдонию детям в возрасте до 18 лет, поэтому применение мельдонию этой категории пациентов противопоказано.

## ПЕРЕДОЗИРОВКА

Не сообщалось о случаях передозировки мельдонию. Препарат малотоксичен и не вызывает угрожающие побочных эффектов.

При пониженном артериальном давлении возможны головная боль, головокружение, тахикардия, слабость. Лечение симптоматическое.

В случае тяжелой передозировки необходимо контролировать функции печени и почек.

Гемодиализ не имеет существенного значения при передозировке мельдонию в связи с выраженным связыванием с белками крови.

## ПОБОЧНЫЕ РЕАКЦИИ

Побочные эффекты классифицированы в соответствии с системами органов и частоте возникновения MedDRA: часто, редко.

Со стороны иммунной системы	
<i>часто</i>	аллергические реакции
<i>редко</i>	Повышенная чувствительность, включая аллергический дерматит, крапивница, ангионевротический отек, анафилактические реакции в шок
Со стороны психики	
<i>редко</i>	Возбуждение, чувство страха, навязчивые мысли, нарушения сна
Со стороны нервной системы	
<i>часто</i>	Головная боль
<i>редко</i>	

	Парестезии, тремор, гипестезия, шум в ушах, вертиго, головокружение, нарушение походки, предобморочное состояние, обморок
Со стороны сердца	
<i>редко</i>	Изменение ритма сердца, сердцебиение, тахикардия / синусовая тахикардия, фибрилляция предсердий, аритмия, ощущение дискомфорта в груди / боли в груди
Со стороны кровеносной системы	
<i>редко</i>	Повышение / понижение артериального давления, гипертонический криз, гиперемия, бледность
Со стороны органов дыхания, грудной клетки и средостения	
<i>часто</i>	Инфекции дыхательных путей
<i>редко</i>	Воспаление в горле, кашель, одышка, апноэ
Со стороны желудочно-кишечного тракта	
<i>часто</i>	диспепсия
<i>редко</i>	Дисгевзия (металлический привкус во рту), потеря аппетита, тошнота, рвота, метеоризм, диарея, боль в животе, сухость во рту или гиперсаливация
Со стороны кожи и подкожной ткани	
<i>редко</i>	Высыпания, общие / макулезно / папулезные высыпания, зуд
Со стороны костно-мышечной системы	
<i>редко</i>	Боль в спине, мышечная слабость, мышечные спазмы
Со стороны почек и мочевыделительной системы	
<i>редко</i>	полакиурия
Общие нарушения и реакции в месте введения	
<i>редко</i>	Общая слабость, озноб, астения, отек, отек лица, отек ног, ощущение жара, ощущение холода, холодный пот, реакции в месте введения, включая боль в месте введения
исследование	
<i>часто</i>	Дислипидемия, повышение уровня С-реактивного белка
<i>редко</i>	Отклонения в ЭКГ, ускорение работы сердца, эозинофилия

СРОК ГОДНОСТИ



2 года.

#### **УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ**

Хранить в оригинальной упаковке при температуре не выше 25 ° С. Хранить в недоступном для детей месте.

#### **УПАКОВКА**

По 5 мл в ампуле, по 5 ампул в блистере, по 1 или 2 блистера в пачке или по 100 ампул в пачке.

#### **КАТЕГОРИЯ ОТПУСКА**

По рецепту.